



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ Off nlegungsschrift

⑩ DE 4100856 A1

⑤1 Int. Cl. 5.

C 07 F 9/40

G.07 E 9/38

// C07D 251/04,A01N
57/20,C09K 21/12,
D06M 13/447

(21) Aktenzeichen: P 41 00 856.1

(22) Anmeldetag: 14. 1. 91

④3) Offenlegungstag: 2. 10. 91

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1

27.03.90 KB 4116/90

⑦1 Anmelder:

**Korea Institute of Science and Technology,
Seoul/Soul, KR**

⑦4 Vertreter:

**Feiler, L., Dr.rer.nat.; Hänsel, W., Dipl.-Ing.;
Kottmann, D., Dipl.-Ing. Pat.-Anwälte 8000 München**

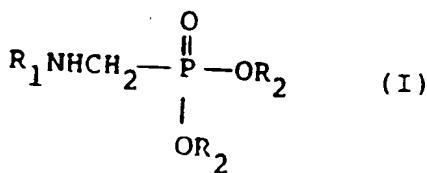
⑦2 Erfinder:

Ha, Hyun-Joon; Nam, Gong-Sil, Seoul/Soul, KR

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren zur Herstellung von N-alkylsubstituierten Aminomethylphosphonsäurederivaten

57 Beschrieben wird ein neues Verfahren zur Herstellung von N-alkylsubstituierten Aminomethylphosphonsäurederivaten der Formel



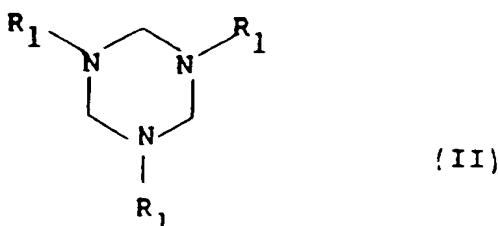
phosphiten der Formel $P(OR_2)_3$

worin R_2 für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht, in Gegenwart von Titan(tetra)hydrochlorid bei -20°C bis +20°C. Hierbei erhält man N-substituierte Aminomethylphosphonsäuredialkylester. Sofern die freien Säuren gewünscht werden, werden die erhaltenen Dialkylester einer Hydrolyse unterworfen.

worin bedeuten:

R₁ eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit 1 bis 18 Kohlenstoffatom(en) und

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe. Die Herstellung der betreffenden Verbindungen erfolgt durch Umsetzung von N-Alkyl- bzw. N-Cycloalkylhexahydro-s-triazenen der Formel

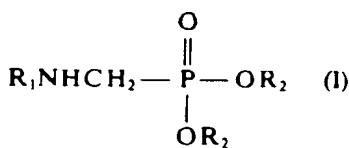


worin R₁ die angegebene Bedeutung besitzt, mit Trialkyl-

DE 4100856 A1

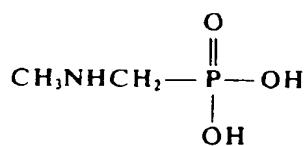
Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung N-alkylsubstituierter Aminomethylphosphonsäurederivate der Formel



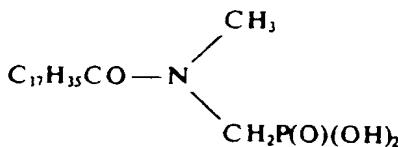
worin R_1 für eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit 1 bis 18 Kohlenstoffatom(en) steht und R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Methylaminomethylphosphorsäuredimethylestern und -diethylestern und der entsprechenden Säuren in hoher Ausbeute.

Die bekannte Methylaminomethylphosphonsäure der Formel



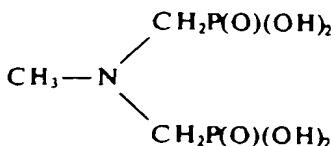
genießt als Mittel zum Feuerfestausrüsten und als Herbizid große Aufmerksamkeit (vgl. SU-PS 10 74 886 = Chemical Abstracts, 100, 19 347C (1984) und DE-OS 28 48 869 = Chemical Abstracts, 93, 39 529Z (1980)). Es gibt zwar eine Reihe von Verfahren zur Herstellung von N-alkylsubstituierten Aminomethylphosphonsäuren, die einzelnen Verfahren sind jedoch mit verschiedenen Nachteilen behaftet.

Gemäß der US-PS 23 28 358 erfolgt eine Umsetzung von N-Methyl-N-hydroxymethylstearamid mit PCl_3 und anschließende Behandlung des Reaktionsprodukts mit verdünnter Salzsäure zur Gewinnung von N-Methylstearamidomethylphosphonsäure der Formel



Das hierbei erhaltene Reaktionsprodukt wird schließlich zu Methylaminomethylphosphonsäure hydrolysiert. Dieses Verfahren dauert unangemessen lang. Das als Reaktionspartner verwendete Stearamid erschwert einerseits die Verfahrensdurchführung und ist andererseits teuer.

Gemäß der US-PS 39 07 652 gewinnt man die N-Methylamino-di(methylphosphonsäure) der Formel



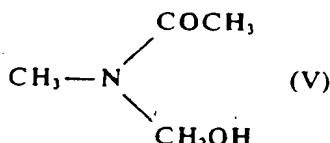
aus Methylamin, Formaldehyd und Phosphorsäure

(H_3PO_3) (vgl. "Journal of Organic Chemistry", 31, 1603 (1966)). Das Reaktionsprodukt wird unter Entfernung einer Phosphonomethylgruppe durch oxidative Elektrolyse in Methylaminomethylphosphonsäure überführt. Dieses Verfahren erfordert Spezialanlagen für letztere Reaktion, die in starker Säure durchgeführt wird.

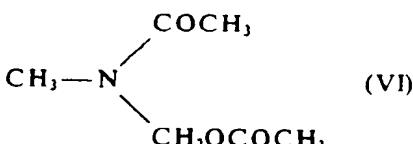
Aus der US-PS 43 51 779 sind die Kondensation von Trimethylhexahydro-s-triazin mit überschüssigem sek.-Dialkylphosphit durch Erwärmen auf 20–150°C und anschließende Hydrolyse oder Pyrolyse des Kondensationsprodukts bei hoher Temperatur (230–240°C) bekannt. Die bei diesem Verfahren eingesetzte Phosphorquelle, nämlich das sek.-Dialkylphosphit, ist für eine wirtschaftliche Herstellung des gewünschten Reaktionsprodukts zu teuer.

Bei dem aus der US-PS 41 60 779 bekannten Verfahren erhält man die Methylaminomethylphosphonsäure durch Umsetzung von Bis(chlormethyl)phosphonsäure in wäßrigem Ammoniak bei 150°C und 80 bar Druck während 7 h. Dieses Verfahren erfordert einen kostspieligen Hochdruckautoklaven. Darüber hinaus benötigt man zur Reinigung des Rohprodukts einen Säureionenaustauscher. Diese Erfordernisse sind ein Hinderungsgrund zur Durchführung dieses Verfahrens in großtechnischem Maßstab.

Bei zwei anderen Verfahren erfolgt eine Reaktion eines Amids mit Phosphortrichlorid. Das von Tyka und Hagele in "Synthesis", 218–19 (1984) vorgeschlagene Verfahren ist ein Laborverfahren für die Synthese von N-Alkylaminomethylphosphonsäure aus N-Alkyl-N-hydroxymethylformamiden und Phosphortrichlorid. Nachteilig an diesem Verfahren ist, daß die Herstellung und Isolierung des Ausgangsprodukts, nämlich des N-Alkyl-N-hydroxymethylformamids, nur in für eine großtechnische Durchführung viel zu geringer Ausbeute möglich ist. Dieses Problem soll gemäß der US-PS 48 30 788 dadurch gelöst werden, daß man das Amid für die Herstellung von Methylaminomethylphosphonsäure, nämlich das Amid der Formel



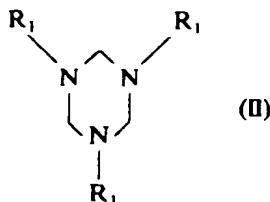
oder seinen niedrigmolekularen Carbonsäureestern der Formel



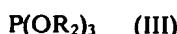
in situ aus N-Methylacetamid, Essigsäure, Essigsäure-anhydrid und p-Formaldehyd durch Erwärmen auf 116°C herstellt, danach das Reaktionsgemisch auf 25°C abkühlt und schließlich tropfenweise mit Phosphortrichlorid versetzt. Nahe dem Ende der PCl_3 -Zugabe wird die Temperatur 45 min lang auf 59–70°C gehalten und dann während 3 h schrittweise auf 130°C erhöht. Dieses Verfahren erfordert die Zugabe zu vieler Reaktionsteilnehmer und eine Temperatursteuerung, wodurch die Ausbeute an Reaktionsprodukt zu wünschen übrig läßt. Darüber hinaus entweicht mehrere h lang korrodieren-

der gasförmiger Chlorwasserstoff. Zur Reinigung des Reaktionsprodukts muß aus der Hydrolyse von Amid und Acetylchlorid herrührende Essigsäure abdestilliert werden, was das Verfahren aufwendig macht.

Erfnungsgemäß wurde nun ein einfach und unter milden Bedingungen durchführbares Verfahren zur Herstellung N-alkylsubstituierter Aminomethylphosphonsäurederivate in guter Ausbeute entwickelt. Hierbei werden N-Alkyl- bzw. N-Cycloalkylhexahydro-s-triazine der Formel



worin R₁ für gegebenenfalls substituierte (z. B. cyclohexylsubstituierte) Alkyl- und Cycloalkylgruppen mit 1–18 Kohlenstoffatom(en), z. B. Methyl-, Ethyl, Isopropyl-, n-Butyl-, n-Octyl-, n-Octadecyl- oder Cyclohexylgruppen steht, mit Trialkylphosphiten der Formel



worin R₂ für ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe steht, in Gegenwart von Titanetetrachlorid (TiCl₄) bei –20°C bis +20°C, vorzugsweise +10°C, zu N-alkyl- bzw. N-cycloalkylsubstituierten Aminomethylphosphonsäuredialkylestern umgesetzt. Diese können dann zur Gewinnung der entsprechenden kristallinen festen N-alkyl- bzw. N-cycloalkylsubstituierten Aminomethylphosphonsäuren hydrolysiert werden.

Bei der Zugabe von Titanetetrachlorid zu einem N-Alkyl- oder N-Cycloalkylhexahydro-s-triazin in Methylenchlorid erhält man eine dunkelrote Lösung. Dieser Lösung wird ein Trialkylphosphit einverlebt, worauf das erhaltene Reaktionsgemisch bei –20°C bis +10°C geführt wird. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch langsam auf Eis gegossen, damit die Reaktionstemperatur nicht über 20°C steigt. Anschließend wird die Lösung mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung neutralisiert, worauf das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid extrahiert wird. Die organische Schicht wird mit Wasser und Salzlake gewaschen und eingeengt, wobei der jeweilige N-Alkyl- bzw. N-Cycloalkylaminomethylphosphonsäuredialkylester in guter Ausbeute erhalten wird. Gegebenenfalls erhält man die entsprechende Säure durch Hydrolyse ohne Isolieren des Esters. Das ölige Reaktionsprodukt, nämlich der N-substituierte Aminomethylphosphonsäuredialkylester, wird mit konzentrierter Salzsäure unter Rückflußtemperatur hydrolysiert. Eine einfache Hydrolyse erreicht man auch mit 1,5-Moläquivalenten Bromtrimethylsilan bei Raumtemperatur (vgl. C. E. McKenna und Mitarbeiter in "Tetrahedron Letters", 155 (1977)). Nach beendeter Hydrolyse werden sämtliche flüchtigen Bestandteile (Lösungsmittel und Nebenprodukte) abdestilliert, worauf zur Kristallisation der jeweiligen N-substituierten Aminomethylphosphonsäure ein niedrigmolekularer Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, zugegeben wird. Das erhaltene Reaktionsprodukt wird abfiltriert und mit einem niedrigmolekularen Alkohol gewaschen, wobei die jeweils gewünschte N-substituierte Aminomethyl-

phosphonsäure in hoher Ausbeute und hoher Reinheit in kristalliner Form erhalten wird.

Die folgenden Beispiele sollen das Verfahren gemäß der Erfindung näher veranschaulichen.

5

Beispiel 1

Herstellung von
Methylaminophosphonsäuredimethylester bzw.
-diethylester und der jeweils entsprechenden Säure

12,9 g (0,1 Mol) Trimethylhexahydro-s-triazin in 150 ml Methylenchlorid werden bei –10°C mit 56,7 g (0,3 Mol) Titanetetrachlorid versetzt, worauf das Gemisch 10 min lang bei –10°C verrührt wird. Die hierbei gebildete dunkelrote Lösung wird mit 37,3 g (0,3 Mol) Trimethylphosphit bzw. 49,8 g (0,3 Mol) Triethylphosphit versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch 1,5 h lang bei –10°C bis +10°C verrührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsprodukt langsam auf 200 g Eis gegossen, damit die Temperatur nicht über 20°C steigt. Anschließend wird die Lösung mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert, worauf das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid extrahiert wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Methylaminomethylphosphonsäuredimethylester bzw. -diethylester in 74- bzw. 80%iger Ausbeute isoliert. Die NMR-Spektren des gereinigten Dimethylesters bzw. Diethylesters der Methylaminomethylphosphonsäure entsprechen ihren Strukturen.

Analyse: C₄H₁₂NO₃P (153,11)
ber.: C 31,37; H 7,89; N 9,14; P 20,22%;
gef.: C 31,4; H 8,11; N 8,85; P 20,1%.

Analyse: C₆H₁₆NO₃P (181,17)
ber.: C 39,77; H 8,90; N 7,73; P 17,09%;
gef.: C 39,8; H 9,21; N 7,49; P 16,8%.

40 Eine Verseifung erreicht man durch 4ständiges Erwärmen einer Lösung des Diethylesters der Methylaminomethylphosphonsäure mit 100 ml konzentrierter Salzsäure auf Rückflußtemperatur und anschließendes Einengen des Reaktionsgemisches zur Trockene. Der ölige Rückstand wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert, wobei 21,3 g (57%) reine Methylaminomethylphosphonsäure eines Fp von 272–274°C erhalten werden. Die Hydrolyse des Methylaminophosphonsäuredimethylesters liefert dasselbe Produkt in 51%iger Gesamtausbeute.

50

Beispiel 2

55 Herstellung des
Ethylaminomethylphosphonsäurediethylesters und der
entsprechenden Säure

Beispiel 1 wird wiederholt, wobei jedoch das Trimethylhexahydro-s-triazin durch eine äquimolare Menge Triethylhexahydro-s-triazin ersetzt wird. Letztlich erhält man in 84%iger Ausbeute den Ethylaminomethylphosphonsäurediethylester.

Analyse: C₇H₁₈NO₃P (195,19)
ber.: C 43,07; H 9,29; N 7,17; P 15,86%;
gef.: C 44,2; H 9,44; N 7,51; P 14,9%.

Die Hydrolyse des Esters nach dem in Beispiel 1 be-

schriebenen Verfahren liefert in 58%iger Gesamtausbeute kristalline feste Ethylaminomethylphosphonsäure eines Fp von 276—279°C.

Beispiel 3

Herstellung des Isopropylaminomethylphosphonsäuredimethylesters bzw.-diethylesters und der entsprechenden Säure

Beispiel 1 wird wiederholt, wobei jedoch das Trimethylhexahydro-s-triazin durch eine äquimolare Menge Triisopropylhexahydro-s-triazin ersetzt wird. Letztlich erhält man in 68%iger bzw. 71%iger Ausbeute den Isopropylaminomethyl-phosphonsäuredimethylester bzw.-diethylester.

Analyse: $C_6H_{16}NO_3P$ (181,17)
ber.: C 39,77; H 8,90; N 7,73%;
gef.: C 39,7; H 8,41; N 7,46%.

Analyse: $C_8H_{20}NP_3P$ (209,22)
ber.: C 45,92; H 9,63; N 6,69; P 14,80%;
gef.: C 45,7; H 9,71; N 6,64; P 14,2%.

Eine Hydrolyse des Diethylesters nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren liefert in 59%iger Gesamtausbeute kristalline feste Ethylaminomethylphosphonsäure eines Fp von 267—269°C.

Beispiel 4

Herstellung von n-Butylaminomethylphosphonsäurediethylester und der entsprechenden Säure

Beispiel 1 wird wiederholt, wobei jedoch das Trimethylhexahydro-s-triazin durch eine äquimolare Menge Tri-n-butyl-hexahydro-s-triazin ersetzt wird. Letztlich erhält man in 86%iger Ausbeute n-Butylaminomethyl-phosphonsäurediethylester.

Analyse: $C_9H_{22}NO_3P$ (223,25)
ber.: C 48,42; H 9,93; N 6,27%;
gef.: C 44,9; H 9,83; N 6,12%.

Eine Hydrolyse des Esters nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren liefert in 51%iger Gesamtausbeute kristalline feste n-Butylaminomethylphosphonsäure eines Fp von 236—240°C.

Beispiel 5

Herstellung von n-Octylaminomethylphosphonsäuredimethylester und der entsprechenden Säure

Beispiel 1 wird wiederholt, wobei jedoch das Trimethylhexahydro-s-triazin durch 13,9 g (30 mMol) Tri-n-octyl-hexahydro-5-triazin ersetzt und 17,1 g (90 mMol) Titanetrachlorid und 11,2 g (90 mMol) Trimethylphosphon verwendet werden. Letztlich erhält man in 91%iger Ausbeute den n-Octylaminomethyl-phosphonsäuredimethylester.

Analyse: $C_{11}H_{26}NO_3P$ (251,30)
ber.: C 52,57; H 10,42; N 5,57%;
gef.: C 52,9; H 10,9; N 5,15%.

Durch Verseifung des Dimethylesters mit 40 ml konzentrierter Salzsäure unter Rückflußtemperatur und anschließendes Umkristallisieren in Isopropanol/Wasser erhält man die n-Octylaminomethylphosphonsäure eines Fp von 262—265°C in 66%iger Gesamtausbeute.

Beispiel 6

Herstellung von n-Octadecylaminomethylphosphonsäuredimethylester und der entsprechenden Säure

Beispiel 1 wird wiederholt, wobei jedoch 8,4 g (10 mMol) Tri-n-Octadecylhexahydro-s-triazin, 5,7 g (30 mMol) Titanetrachlorid und 3,7 g (30 mMol) Trimethylphosphin verwendet werden. Letztlich erhält man in 85%iger Ausbeute den n-Octadecylaminomethylphosphonsäuredimethylester.

Analyse: $C_{21}H_{46}NO_3P$ (391,57)
ber.: C 64,41; H 11,84; N 3,57%;
gef.: C 64,8; H 12,1; N 3,61%.

Durch Verseifen des Dimethylesters mit 20 ml konzentrierter Salzsäure unter Rückflußtemperatur und anschließendes Umkristallisieren in Isopropanol/Wasser erhält man die kristalline feste n-Octadecylaminomethylphosphonsäure eines Fp von 110—112°C in 49%iger Gesamtausbeute.

Beispiel 7

Herstellung des Cyclohexylaminomethylphosphonsäuredimethylesters und -diethylesters und der entsprechenden Säure

Beispiel 1 wird wiederholt, wobei jedoch das Trimethylhexahydro-s-triazin ersetzt wird. Letztlich erhält man in 78%iger bzw. 81%iger Ausbeute den Cyclohexylaminomethylphosphonsäuredimethylester bzw. -diethylester.

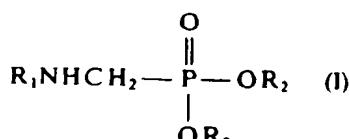
Analyse: $C_9H_{20}NO_3P$ (221,23)
ber.: C 48,86; H 9,11; N 6,33%;
gef.: C 48,6; H 8,99; N 6,62%.

Analyse: $C_{11}H_{24}NO_3P$ (249,28)
ber.: C 52,99; H 9,70; N 5,61%;
gef.: C 52,6; H 9,71; N 5,47%.

Eine Hydrolyse des Diethylesters nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren liefert in 61%iger Gesamtausbeute kristalline feste Cyclohexylaminomethylphosphonsäure eines Fp von 281—284°C.

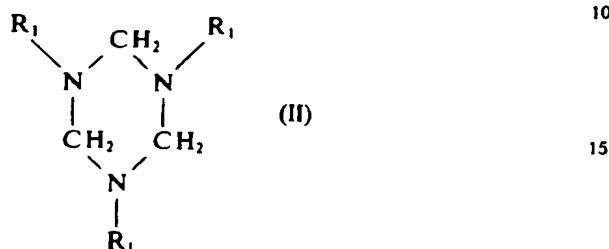
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von N-alkylsubstituierten Aminomethylphosphonsäurederivaten der Formel



worin bedeuten:

R_1 eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen und
 R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe,
 dadurch gekennzeichnet, daß man ein Triazin der Formel



10

15

20

worin R_1 die angegebene Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Methylenchlorid mit einem Trialkylphosphit der Formel

$P(OR_2)_3$ (III)

25

worin R_2 für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht, und Titan-tetrachlorid umsetzt und das Reaktionsprodukt zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) mit R_2 gleich einem Wasserstoffatom

30

- a) mit konzentrierterer Salzsäure versetzt und 4 h lang auf Rückflußtemperatur erhitzt oder
- b) mit 1,5 Molen Bromtrimethylsilan versetzt und bei 20°C stehen läßt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Triazin der Formel (II), das Titan-tetrachlorid und das Trialkylphosphit der Formel (III) miteinander im Molverhältnis 1 : 3 : 3 umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei -20°C bis +20°C durchführt.

45

50

55

60

65

— Leerseite —